

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. April 2005 (28.04.2005)

PCT

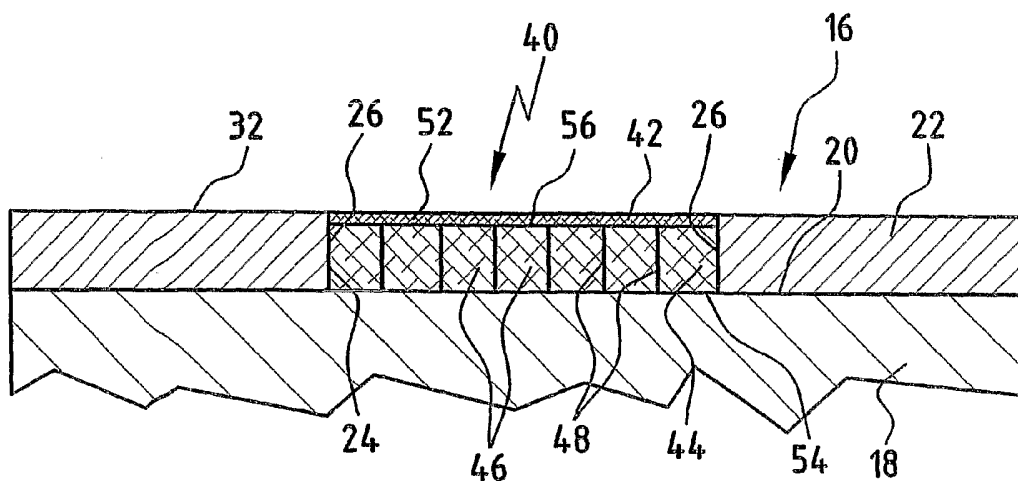
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/038016 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12N 5/08, A61L 27/00
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/011240
- (22) Internationales Anmeldedatum:
8. Oktober 2004 (08.10.2004)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
103 48 219.9 13. Oktober 2003 (13.10.2003) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): AESCULAP AG & CO. KG [DE/DE]; Am Aesculap-Platz, 78532 Tuttlingen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FRITZ, Jürgen [DE/DE]; Platanenweg 5, 72144 Dusslingen (DE). GAISSMAIER, Christoph [DE/DE]; Im Tannengrund 9, 72070 Tübingen (DE). AICHER, Wilhelm, Karl [DE/DE]; Hohenzollernring 6, 72119 Ammerbuch (DE).
- (74) Anwalt: PIOCH, Holger; Hoeger, Stellrecht & Partner, Uhlandstrasse 14c, 70182 Stuttgart (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: CARTILAGE REPLACEMENT IMPLANT AND METHOD FOR PRODUCING A CARTILAGE REPLACEMENT IMPLANT

(54) Bezeichnung: KNORPELERSATZIMPLANTAT UND VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES KNORPELERSATZ-IMPLANTATS



(57) Abstract: The invention relates to a cartilage replacement implant for the biological regeneration of a damaged cartilage area of articular cartilage of the human body. Said implant comprises a cell support carrying the damaged cartilage area and having a contact surface for contact with the damaged cartilage area, said support being configured and designed for human cells to grow thereon. The aim of the invention is to improve the aforementioned implant in such a way that after implantation of the cartilage replacement implant a gap formation between adjacent contact surfaces of the implant and the surrounding recipient tissue is reduced. For this purpose, the cell support rests across the support on a cell support surface facing away from the contact surface and is linked with the support. The invention also relates to a method for producing a cartilage replacement implant.

(57) Zusammenfassung: Um ein Knorpelersatzimplantat zur biologischen Regeneration eines geschädigten Knorpelbereichs eines Gelenkknorpels eines menschlichen Körpers, umfassend einen eine Defektanlagefläche zur Anlage an den geschädigten Knorpelbereich aufweisenden Zellträger, welcher derart ausgebildet und aufgebaut ist, daß

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2005/038016 A1



AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

er mit menschlichen Zellen besiedelt werden kann, so zu verbessern, daß eine Spaltbildung nach Implantation des Knorpelersatzimplantats zwischen angrenzenden Kontaktflächen des Implantats und umgebendem Empfängergewebe minimiert wird, wird vorgeschlagen, daß der Zellträger mit einer von der Defektanlagefläche weg weisenden Zellträgerfläche flächig an einem Träger anliegt und mit dem Träger verbunden ist. Ferner wird ein Verfahren zur Herstellung eines Knorpelersatzimplantats vorgeschlagen.

Knorpelersatzimplantat und Verfahren zur Herstellung eines Knorpelersatzimplantats

Die Erfindung betrifft ein Knorpelersatzimplantat zur biologischen Regeneration eines geschädigten Knorpelbereichs eines Gelenkknorpels eines menschlichen Körpers, umfassend einen eine Defektanlagefläche zur Anlage an den geschädigten Knorpelbereich aufweisenden Zellträger, welcher derart ausgebildet und aufgebaut ist, daß er mit menschlichen Zellen besiedelt werden kann.

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zum Herstellen eines Knorpelersatzimplantats zur biologischen Regeneration eines geschädigten Gelenkknorpels eines menschlichen Körpers, wobei ein eine Defektanlagefläche zur Anlage an den geschädigten Knorpelbereich aufweisender Zellträger verwendet wird, welcher derart ausgebildet und aufgebaut ist, daß er mit menschlichen Zellen besiedelt werden kann.

Knorpelersatzimplantate der eingangs beschriebenen Art werden ohne oder nach vorheriger Impfung mit körpereigenen Zellen zur Rekonstruktion von Knorpeldefekten an Gelenkknorpeln des menschlichen Körpers eingesetzt. Üblicherweise werden Biomaterialien ausgewählt, welche vom Körper resorbiert werden können. Allerdings besteht bei Biomaterialien für eine zellfreie Implantation mit oder ohne Wachstumsfaktoren oder bei der trägergekoppelten Transplantation von Zellen, beispielsweise aus körpereigenen Zellen gewonnene und vermehrte Chondrocyten oder mesenchymale Stammzellen, in einen Gewebedefekt, beispielsweise einen geschädigten Knorpelbereich, das Pro-

- 2 -

blem, daß die verwendeten Biomaterialien im Verlauf ihrer Resorption die Neigung entwickeln, zu kontrahieren. Eine solche Kontraktion und damit Schrumpfung von Biomaterialien kann häufig nach ihrem Kontakt mit Zellen sowohl in vitro als auch in vivo beobachtet werden und wird vor allem durch kontraktile Elemente eingesäter beziehungsweise eingewanderter Zellen hervorgerufen. Eine unerwünschte Folge hiervon ist, daß bei beginnender Resorption der Biomaterialien die mechanische Stabilität der Implantatstrukturen nachläßt und die zellvermittelte Kontraktion zu einer erheblichen Formänderung und Volumenkontraktion des Biomaterials führt.

Bei der biologischen Regeneration unterschiedlicher Gewebe des Bewegungsapparats und hier insbesondere bei der Rekonstruktion von druckbelasteten Strukturen, wie beispielsweise dem Gelenkknorpel im Knie, dem Anulus fibrosus der Bandscheibe oder dem Nukleus Pulposus der Bandscheibe, ist es jedoch von großer Bedeutung, daß es zu einer möglichst spaltfreien Fusion zwischen dem aus dem Ersatzimplantat entstehenden Regenerat und den gesunden Umgebungsstrukturen des Empfängerlagers, also des defekten Gewebebereichs, kommt. Spaltbildungen zwischen dem Regenerat und gesunden Umgebungsstrukturen des Empfängerlagers, oder mit anderen Worten, das ausbleibende stabile Verwachsen von Implantat und Empfängerstrukturen, können jedoch das funktionale Resultat der biologischen Rekonstruktion im weiteren Verlauf gefährden. Beispielsweise stellt eine Spaltbildung im Übergangsbereich zwischen ortsständigem Knorpel und Ersatzimplantat auf Knorpelniveau, eine biomechanische Schwachstelle dar und bildet häufig den Ausgangspunkt weiterer Knorpeldegenerationen.

- 3 -

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Knorpelersatzimplantat und ein Verfahren zum Herstellen eines Knorpelersatzimplantats so zu verbessern, daß eine Spaltbildung nach Implantation des Knorpelersatzimplantats zwischen angrenzenden Kontaktflächen des Implantats und umgebendem Empfängergewebe minimiert wird.

Diese Aufgabe wird bei einem Knorpelersatzimplantat der eingangs beschriebenen Art erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß der Zellträger mit einer von der Defektanlagefläche weg weisenden Zellträgerfläche flächig an einem Träger anliegt und mit dem Träger verbunden ist.

Der Zellträger, welcher vor oder nach der Implantation mit Zellen beimpft werden kann, wird in gewünschter Weise vom Körper resorbiert werden, wobei er jedoch in bekannter Weise kontrahiert. Eine Kontraktion des gesamten Knorpelersatzimplantats läßt sich jedoch durch Verwendung des Trägers verhindern, welcher seine Form und Struktur länger beibehalten kann als der Zellträger. Dadurch wird eine Spaltbildung zwischen dem Knorpelersatzimplantat und umliegendem, ungeschädigtem Knorpelgewebe verhindert oder zumindest minimiert. Auf diese Weise werden biomechanische Schwachstellen im Übergangsbereich zwischen Implantat und verbliebenen Körpergewebe vermieden.

Um Abstoßungsreaktion des Körpers nach Einsetzen des Knorpelersatzimplantats zu vermeiden, kann es günstig sein, wenn das Knorpelersatzimplantat aus mindestens einem körperverträglichen Material hergestellt ist.

- 4 -

Falls der Zellträger vor der Implantation mit beispielsweise körpereigenen Zellen beimpft wird, ist es wünschenswert, daß das Implantat nach Einwachsen der körpereigenen Zellen entfernt werden kann. Dies läßt sich in vorteilhafter Weise besonders einfach dadurch erreichen, daß das mindestens eine körperverträgliche Material resorbierbar ist.

Grundsätzlich wäre es denkbar, den Zellträger und den Träger aus identischen Materialien, insbesondere körperverträglichen Materialien, herzustellen. Sie könnten sich dann beispielsweise allein aufgrund ihrer Struktur unterscheiden. Vorteilhaft ist es jedoch, wenn der Zellträger und der Träger aus unterschiedlichen körperverträglichen Materialien hergestellt sind. Dies ermöglicht es, den Zellträger optimal auszubilden zur Aufnahme von Zellen zur Regeneration des Defekts und den Träger zur Stabilisierung des mit diesem verbundenen Zellträgers und zur Vermeidung von Spaltbildungen am Rand des Implantats.

Die Stabilität des Implantats wird insgesamt erhöht und eine Spaltbildung am Implantatrand verringert beziehungsweise ganz vermieden, wenn der Zellträger und der Träger unterschiedlich lange Resorptionszeiten aufweisen.

Vorteilhafterweise ist die Resorptionszeit des Trägers länger als die Resorptionszeit des Zellträgers. Dadurch kann die Stabilität des Implantats auch noch nach einsetzender Resorption des Zellträgers gewährleistet werden.

Vorzugsweise weisen der Zellträger und der Träger unterschiedliche Resorptionskinetiken auf. Beispielsweise kann das Implantat so aufgebaut sein, daß der Träger zunächst sehr langsam resorbiert wird und eine beschleunigte Re-

- 5 -

sorption des Trägers erst nach vollständiger Resorption des Zellträgers einsetzt, welcher schneller resorbiert wird.

Um möglichst einen idealen Ersatz für einen defekten Knorpelbereich bereitstellen zu können, ist es günstig, wenn der Träger derart ausgebildet und aufgebaut ist, daß er mit menschlichen Zellen besiedelt werden kann. Auf diese Weise ist es möglich, sowohl den Zellträger als auch den Träger mit Zellen zu besiedeln, so daß ein Zellwachstum und ein Verwachsen des Implantats mit umgebendem Gewebe aus allen Teilen des Implantats heraus möglich ist.

Um eine optimale Anpassung des Implantats an einen geschädigten Knorpelbereich zu ermöglichen, kann es vorteilhaft sein, wenn der Zellträger mindestens zwei unterschiedliche Zellträgerschichten umfaßt. Diese können sich beispielsweise in der Art des verwendeten Materials oder in ihrer Struktur unterscheiden, so daß sie für eine Impfung auch mit unterschiedlichen Zellen optimal ausgebildet werden können.

Grundsätzlich ist es denkbar, ein Implantat bereitzustellen, welches einen von menschlichen Zellen freien Zellträger umfaßt. Ein solches Implantat ermöglicht es nach seiner Implantation, Stammzellen aus dem Knochenmark durch Einbluten aufzunehmen. Um jedoch ein besonders gutes Einwachsen des Implantats zu erreichen, kann der Zellträger mit menschlichen Zellen beimpft sein.

Eine optimale Rekonstruktion des geschädigten Knorpelbereich wird möglich, wenn die menschlichen Zellen aus körpereigenen Zellen gezüchtete und vermehrte Chondrocyten sind. In den Defekt werden damit Zellen desjenigen

- 6 -

Zelltyps eingebracht, der dem benachbarten, gesunden Gewebe in seiner ausdifferenzierten Form am ähnlichsten ist. Auf diese Weise kann eine Abstoßungsreaktion durch den Körper praktisch ausgeschlossen werden.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung kann vorgesehen sein, daß der Zellträger und der Träger eine unterschiedliche mechanische Stabilität aufweisen. So kann entweder der Zellträger oder der Träger mechanisch stabiler sein und zum Zusammenhalt des Implantats während des Einwachsens beitragen.

Günstig ist es, wenn der Träger eine höhere mechanische Stabilität als der Zellträger aufweist. Beispielsweise kann der Zellträger optimiert für die Aufnahme von Zellen ausgebildet sein, und daher vorzugsweise eine mechanisch instabilere Struktur aufweist. Der mechanisch stabilere Träger gewährleistet dann die Stabilität des Implantats insgesamt während des Einwachsens.

Grundsätzlich wäre es denkbar, daß der Zellträger und der Träger identische Elastizitätsmoduln aufweisen. Vorzugsweise weisen der Zellträger und der Träger jedoch unterschiedliche Elastizitätsmoduln auf. Dadurch können gezielt Stabilitäten des Zellträgers und des Trägers in gewünschter Weise voreingestellt werden.

Um einen besonders stabilen Träger zu erhalten, ist es günstig, wenn der Elastizitätsmodul des Trägers größer ist als der Elastizitätsmodul des Zellträgers. So wird die Form des Implantats im wesentlichen durch den inelastischeren Träger vorgegeben.

- 7 -

Ferner wäre es denkbar, daß der Träger und der Zellträger eine identische Struktur aufweisen, also beispielsweise auch eine gleich dichte Struktur. Vorteilhaft ist es aber, wenn der Träger eine dichtere Struktur als der Zellträger aufweist. Dadurch kann der Zellträger besonders gut Zellen aufnehmen und einlagern. Dagegen hat eine dichtere Struktur des Trägers zusätzlich den Vorteil, daß der Träger je nach Dichte des Trägers den defekten Knorpelbereich nach außen abdichten kann.

Um ein unerwünschtes Lösen des Zellträgers vom Träger zu verhindern, ist es vorteilhaft, wenn der Zellträger unlösbar mit dem Träger verbunden ist. Beispielsweise läßt sich dann das Implantat aus einer Träger/Zellträger-Struktur für die Implantation präparieren, indem es beispielsweise zurechtgeschnitten wird, wobei sich aufgrund der unlösbaren Verbindung der Zellträger nicht vom Träger lösen kann.

Besonders gut läßt sich der Zellträger mit Zellen impfen oder eignet er sich zum Einbluten von Stammzellen, wenn er eine schwammartige Struktur aufweist.

Vorzugsweise weist der Zellträger eine Zellträgerschichtdicke in einem Bereich von 0,3 mm bis 3,5 mm auf. Damit lassen sich mit dem Implantat defekte Knorpelbereiche unterschiedlicher Tiefe ausfüllen.

Günstig ist es, wenn der Zellträger eine Zellträgerschichtdicke in einem Bereich von 1,0 mm bis 3,5 mm aufweist.

- 8 -

Je nach Tiefe des defekten Knorpelbereichs ist es vorteilhaft, wenn der Träger eine Trägerschichtdicke in einem Bereich von 0,01 mm bis 0,8 mm aufweist. Je nach erforderlicher Stabilität und Größe des Defektbereichs können Implantate mit kleineren oder größeren Trägerschichtdicken ausgewählt werden.

Günstig ist es ferner, wenn der Träger eine Trägerschichtdicke in einem Bereich von 0,2 mm bis 0,4 mm aufweist.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung kann vorgesehen sein, daß der Zellträger aus einem Material hergestellt ist, welches eine Porenweite in einem Bereich von 30 µm bis 500 µm aufweist. Je nach Art des Knorpeldefekts, beispielsweise in Abhängigkeit vom betroffenen Gelenk, können unterschiedliche Porenweiten gewählt werden, um Zellen in vorteilhafter Weise einzuimpfen.

Vorzugsweise ist der Zellträger aus einem Material hergestellt, welches eine Porenweite in einem Bereich von 80 µm bis 150 µm aufweist.

Günstig ist es, wenn der Träger aus einem porösen Material hergestellt ist, welches eine Porenweite von maximal 20 µm aufweist. Eine Perfusion der Zellen durch den Träger in den freien Gelenkraum ist dadurch ausgeschlossen. Ein Transport von Substanzen in der Gelenkflüssigkeit, welche zur Ernährung von in den Zellträger eingebrachten Zellen erforderlich sind, durch den Träger hindurch ist aber gewährleistet.

Bei der Resorption des Zellträgers können Zugkräfte entstehen, die im Träger zum Aufbau von Druckkräften führen, so daß eine wellige Verwerfung des ge-

samen Implantats eintreten kann. Dadurch kann die Gefahr einer Spaltbildung an den Rändern des Implantats erhöht werden. Vorteilhaft ist es daher, wenn der Träger mindestens zwei voneinander unabhängige Zellträgererelemente umfaßt und wenn jedes der mindestens zwei Zellträgererelemente mit dem Träger verbunden ist. Eine derartige Aufteilung des einen Unterbau des Implantats bildenden Zellträgers in Zellträgererelemente oder Parzellen, welche insbesondere nicht vollständig direkt miteinander verbunden sein müssen, hat zur Folge, daß nur einzelne Zellträgererelemente kontrahieren. Auf diese Weise läßt sich die kontraktionsbedingte Schrumpfung des gesamten Zellträgers als Einheit und auch des Gesamtimplantats verhindern, so daß sich die Kontaktflächen von Implantat und das Implantat nach Implantation umgebenden Empfängerstrukturen nicht voneinander weg bewegen. Es werden vielmehr einzelne Trennspalte zwischen den Zellträgererelementen durch Kontraktion der einzelnen Zellträgererelemente vergrößert. Bei einer Vielzahl von Zellträgererelementen werden somit eine Vielzahl von Trennspalten gebildet, welche gerade keine Gesamtschrumpfung des Implantats und keine große Spaltenbildung am Implantatrand zur Folge haben und jeweils für sich von untergeordneter Bedeutung sind.

Um möglichst keine Verwerfungen des Implantats zu gestatten, ist es günstig, wenn die mindestens zwei Zellträgererelemente Zellträgererelementflächen aufweisen, und wenn Zellträgererelementflächen benachbarter Zellträgererelemente lose aneinander angrenzen. Dadurch ist sichergestellt, daß benachbarte Zellträgererelemente nur über den Träger miteinander verbunden sind, jedoch keine direkte Verbindung zwischen benachbarten Zellträgererelementen besteht. So wird erreicht, daß jeweils nur einzelne Zellträgererelemente schrumpfen, was zwar Spalte zwischen benachbarten Zellträgererelementen vergrößert, jedoch

- 10 -

einen Spalt zwischen dem Implantat und das Implantat umgebendem Gewebe minimiert.

Damit der Spalt nach Resorption des Implantats möglichst klein gehalten werden kann, ist es von Vorteil, wenn die mindestens zwei Zellträgerelemente durch mindestens einen Schnittspalt getrennt sind, welcher durch Einschneiden eines einstückigen Zellträgers hergestellt ist.

Um beispielsweise gekrümmte Knorpelbereiche optimal ausfüllen zu können, kann es von Vorteil sein, wenn die mindestens zwei Zellträgerelemente durch mindestens eine Spalte getrennt sind und wenn die mindestens eine Spalte eine Breite in einem Bereich von 0,1 bis 0,8 mm aufweist. Dadurch kann das Implantat vor dem Einsetzen gekrümmt werden, wodurch eine effektive Spaltbreite zwischen benachbarten Zellträgerelementen minimiert werden kann.

Vorteilhaft ist es, wenn die mindestens eine Spalte mit einem körperverschlinglichen, resorbierbaren Material aufgefüllt ist. So läßt sich das Implantat in besonders kompakter Form in den Knorpelbereich einsetzen.

Um ein Verwerfen des Implantats in der oben beschriebenen Weise zu vermeiden, also das Ausbilden einer welligen Struktur nach beginnender Resorption, insbesondere des Zellträgers, ist es günstig, wenn der mindestens eine Schnittspalt oder die mindestens eine Spalte eine Tiefe aufweisen, die mindestens der halben Schichtdicke des Zellträgers entspricht.

- 11 -

Grundsätzlich ist eine Vielzahl unterschiedlicher körperverträglicher Materialien zur Herstellung des Implantats geeignet. Vorteilhaft ist es jedoch, wenn das mindestens eine körperverträgliche Material ein kollagenes Vlies ist.

Ferner kann es günstig sein, wenn das mindestens eine körperverträgliche Material ein Polymer ist, vorzugsweise ein synthetisches Polymer.

Eine besonders gute Resorption des Implantats wird sichergestellt, wenn das mindestens eine körperverträgliche Material Gelatine ist.

Vorzugsweise kann das mindestens eine körperverträgliche Material auch ein kollagenes Gel sein.

Denkbar ist es ferner, daß das mindestens eine körperverträgliche Material ein Chitinderivat ist.

Vorteilhaft ist es, wenn das mindestens eine körperverträgliche Material ein Hyaluronsäurederivat ist.

Damit sich das Implantat nicht in unerwünschter Weise vom Defektbereich lösen kann, ist es vorteilhaft, wenn Verbindungsmittel vorgesehen sind zum Verankern des Implantats am defekten Knorpelbereich.

Besonders einfach kann das Implantat am defekten Knorpelbereich verankert werden, wenn die Verbindungsmittel resorbierbares Nahtmaterial umfassen. Das Implantat kann so in den Defektbereich eingenäht werden.

- 12 -

Zusätzlich oder alternativ können die Verbindungsmittel mindestens einen resorbierbaren Befestigungsstift umfassen. Mit dem mindestens einen Befestigungsstift läßt sich das Implantat zumindest temporär am defekten Knorpelbereich festlegen.

Zusätzlich oder alternativ können die Verbindungsmittel einen körperverträglichen und resorbierbaren Klebstoff umfassen. Die Verwendung eines Klebstoffs gestattet es, das Implantat in vorteilhafter Weise großflächig am Rand des natürlichen Knorpels festzulegen. Die Resorptionszeit aller möglicher Verbindungsmittel ist vorzugsweise so gewählt, daß die Verbindungsmittel erst dann vollständig resorbiert sind, wenn ein minimales Einwachsen des Implantats in den defekten Knorpelbereich gewährleistet ist.

Um ein Einbluten von körpereigenen Stammzellen in den Zellträger zu erleichtern, kann es günstig sein, wenn die Defektanlagefläche des Zellträgers perforiert ist.

Die eingangs gestellte Aufgabe wird bei einem Verfahren der eingangs beschriebenen Art zum Herstellen eines Knorpelersatzimplantats erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß der Zellträger mit einer von der Defektanlagefläche wegweisenden Zellträgerfläche flächig mit einem Träger verbunden wird. Denkbar wäre es auch, ein einheitliches Implantatmaterial zu wählen und einen Teil des Materials so zu bearbeiten, daß zwei unterschiedliche Implantatbereiche ausgebildet werden, nämlich ein Zellträger und ein Träger. Sowohl das Verbinden zweier unterschiedlicher Elemente als auch das Bearbeiten eines einheitlichen Elements ist besonders einfach. Das Verbinden von zwei un-

terschiedlichen Elementen hat zusätzlich den Vorteil, daß auf einfache Weise unterschiedliche Materialien verwendet werden können.

Um das Einwachsen des Implantats in einen defekten Knorpelbereich zu erleichtern und um Abstoßungsreaktionen des menschlichen Körpers zu vermeiden, ist es vorteilhaft, wenn zum Herstellen des Implantats mindestens ein körperverträgliches Material verwendet wird.

Günstig ist es, wenn der Zellträger mit menschlichen Zellen beimpft wird. Das Impfen des Zellträgers mit Zellen vor der Implantation hat den Vorteil, daß so sichergestellt werden kann, daß ausreichend Zellmaterial in den defekten Knorpelbereich implantiert wird. Beim Einbluten von Stammzellen besteht unter Umständen das Risiko, daß nicht genügend Zellen einbluten und so eine nicht optimale Regeneration des defekten Knorpelbereichs erreicht wird.

Vorzugsweise werden als menschlichen Zellen aus körpereigenen Zellen gezüchtete und vermehrte Chondrocyten verwendet. Derartige Zellen werden vom Körper nicht abgestoßen und gewährleisten einen raschen Aufbau von neuer Knorpelsubstanz.

Damit die Stabilität des Implantats insgesamt erhöht wird, ist es vorteilhaft, wenn der Zellträger unlösbar mit dem Träger verbunden wird.

Da der Zellträger infolge seiner Resorption kontrahieren kann, das heißt an Volumen einbüßt, wird zur Vermeidung der Ausbildung von großen Kontraktionsspalten im Randbereich des Implantats vorgeschlagen, daß zur Ausbildung des Zellträgers mindestens zwei voneinander unabhängige Zellträgerelemente

- 14 -

verwendet werden und daß jedes der mindestens zwei Zellträgerelemente fest mit dem Träger verbunden wird. Auf diese Weise können die einzelnen Zellträgerelemente kontrahieren und schrumpfen, was zwar Kontraktionsspalten zwischen benachbarten Zellträgerelementen zur Folge hat, allerdings sind diese insgesamt jeweils deutlich kleiner als ein sich ohne vorhandene Zellträgerelemente ausbildender Kontraktionsspalt im Randbereich des Implantats.

Vorteilhaft ist es, wenn die mindestens zwei Zellträgerelemente nicht direkt, sondern nur über den Träger miteinander verbunden werden. Auf diese Weise kann jedes Zellträgerelement für sich kontrahieren, was nur zu einer lokalen Spaltbildung um jeweils ein Zellträgerelement herum führt, die Ausbildung eines großen und unerwünschten Kontraktionsspalts wird dadurch vermieden. Zudem werden alle Kontraktionsspalte zwischen einzelnen Zellträgerelementen durch den Träger bedeckt, so daß in jedem Fall eine durchgehende Gelenkfläche gewährleistet ist.

Besonders einfach läßt sich ein Knorpelersatzimplantat herstellen, wenn die mindestens zwei Zellträgerelemente durch mindestens einen Einschnitt in einen einstückigen Zellträger hergestellt werden, so daß die mindestens zwei Trägerelemente durch mindestens einen Schnittspalt getrennt sind. Beispielsweise können die Zellträger mit einem scharfen Schneidwerkzeug, z.B. Skalpell oder dergleichen, eingeschnitten werden, so daß ein minimal breiter Schnittspalt ausgebildet wird.

Gemäß einer bevorzugten Variante des Verfahrens kann vorgesehen sein, daß die mindestens zwei Zellträgerelemente durch mindestens eine Spalte getrennt werden, welche mindestens eine Breite in einem Bereich von 0,1 bis 0,8 mm

- 15 -

aufweist. Die Ausbildung einer solchen Spalte ermöglicht es, da Implantat auch in einen gekrümmten Bereich einzusetzen, wobei dann benachbarte Zellträgerelemente wiederum aneinander anliegen können.

Um den defekten Knorpelbereich optimal und vollständig ausfüllen zu können, ist es von Vorteil, wenn die mindestens eine Spalte mit einem körperverträglichen, resorbierbaren Material aufgefüllt wird.

Damit die Ausbildung von Verwerfungen durch auf den Zellträger in Folge seiner Resorption wirkenden Zugkräfte vermieden werden kann, ist es vorteilhaft, wenn der Zellträger zur Herstellung des mindestens einen Schnittspalts oder der mindestens einen Spalte mindestens bis zur Hälfte der Schichtdicke des Zellträgers eingeschnitten wird. Dadurch wird sichergestellt, daß einzelne Zellträgerelemente lokal kontrahieren können, so daß zwar um jedes einzelne Zellträgerelement herum Kontraktionsspalte entstehen, das Implantat insgesamt jedoch an seiner Position verbleibt und die Ausbildung eines breiten Kontraktionsspalts im Randbereich des Implantats vermieden wird.

Die eingangs gestellte Aufgabe wird ferner gelöst durch ein Verfahren zur Behandlung eines traumatischen oder entzündlich degenerierten Knorpeldefekts an einem Knorpel eines menschlichen Körpers, und zwar erfindungsgemäß dadurch, daß in den Knorpeldefekt eines der oben beschriebenen Knorpelersatzimplantate eingesetzt wird. Dadurch wird sichergestellt, daß sich im Randbereich des Implants nach Implantation und Resorption desselben kein großer Kontraktionsspalt ausbildet, welcher als mögliche biomechanische Schwachstelle den Ausgangspunkt weiterer Knorpeldegeneration darstellen kann.

- 16 -

Um sicherzustellen, daß das Implantat seine Position am defekten Knorpelbereich darstellt, ist es von Vorteil, wenn das Knorpelersatzimplantat mit resorbierbarem Nahtmaterial an dem Knorpeldefekt verankert wird.

Alternativ oder zusätzlich kann das Knorpelersatzimplantat durch Festlegen mit mindestens einem resorbierbaren Befestigungspin an dem Knorpeldefekt verankert werden. Derartige Befestigungspins erleichtern das Einnähen des Implantats am defekten Knorpelbereich.

Um einen optimalen Halt des Implantats am defekten Knorpelbereich sicherzustellen, ist es günstig, wenn das Knorpelersatzimplantat durch Einkleben mit einem körperverträglichen und resorbierbaren Klebstoff an dem Knorpeldefekt verankert wird. So kann sichergestellt werden, daß der Zellträger einerseits am Träger und andererseits am defekten Knorpelbereich festgelegt ist.

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich zur Wiederherstellung von defekten Knorpelbereichen im Knie, in der Bandscheibe oder in jedem anderen Gelenk des menschlichen Körpers.

Grundsätzlich ist es von Vorteil, wenn das Implantat vor der Implantation mit Knorpelzellen, beispielsweise aus körpereigenen Zellen, gezüchteten und vermehrten Chondrocyten beimpft wird. Günstig ist es jedoch, wenn das Knorpelersatzimplantat ohne vorherige Besiedelung des Zellträgers oder des Trägers implantiert wird, um ein Einbluten von Stammzellen aus dem Knochenmark in das Knorpelersatzimplantat zu ermöglichen. Eingeblutete Stammzellen können sich dann zum Beispiel in Knorpelzellen umwandeln und zur Regeneration des defekten Knorpelbereichs dienen.

- 17 -

Vorzugsweise wird vor dem Einsetzen des Knorpelersatzimplantats eine subchondrale Platte am Knochen perforiert. Insbesondere dann, wenn ein Knorpelersatzimplantat verwendet wird, welches einen Zellträger aufweist, in welchen vor Implantation des Implantats keine Zellen implantiert werden, bewirkt eine Perforation der subchondralen Platte am Knochen, also der Knochenoberfläche, an welcher eine Defektanlagefläche des Zellträgers nach Implantation anliegt, daß körpereigene Stammzellen durch die Perforation bedingtes Bluten in den Zellträger einbluten können.

Die nachfolgende Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen der Erfindung dient im Zusammenhang mit der Zeichnung der näheren Erläuterung. Es zeigen:

- Figur 1: einen Querschnitt durch ein eingewachsenes Knorpelersatzimplantat, wie es aus dem Stand der Technik bekannt ist;
- Figur 2: eine perspektivische Ansicht eines ersten Ausführungsbeispiels eines erfindungsgemäßen Implantats vor dem Einsetzen in einen defekten Knorpelbereich;
- Figur 3: eine Längsschnittansicht durch das in den defekten Knorpelbereich eingesetzte, in Figur 2 dargestellte Implantat;
- Figur 4: eine Schnittansicht ähnlich Figur 3 nach einsetzender Resorption der Zellträgerschicht; und

- 18 -

Figur 5: eine Schnittansicht ähnlich Figur 3 durch ein zweites Ausführungsbeispiel eines erfindungsgemäßen Implantats mit Pins als Verankerungselemente zum Verankern des Implantats im Defekt.

In Figur 1 ist ein Knorpelersatzimplantat 10 dargestellt, wie es aus dem Stand der Technik bekannt ist. Es besteht lediglich aus einem Zellträger 12, der vor Implantation mit Zellen beimpft werden kann oder auch nicht. In Figur 1 ist das Knorpelersatzimplantat 10 in einen Knorpeldefekt 14 eines ansonsten intakten Knorpelbereichs 16 eines Gelenks eines menschlichen Körpers eingesetzt. Der Knorpelbereich 16 wird insgesamt gebildet durch einen Knochen 18 und dessen Oberfläche 20 bedeckenden Gelenkknorpel 22. Der Aufbau des Knochens 18 und dessen Oberfläche 20 bedeckenden Gelenkknorpels 22 ist der Einfachheit halber als Zweischichtmodell dargestellt. In der Natur erfolgt der Übergang von Knochen zu Knorpel üblicherweise über einen Gradienten von mehreren Millimetern Länge. Der Knorpeldefekt 14 kann beispielsweise aufgrund traumatischer oder entzündlich degenerativer Prozesse entstanden sein. Wie in der Figur 1 schematisch dargestellt, bildet der Knorpeldefekt 14 eine Lücke im Knorpelbereich 16, welche seitlich durch Knorpelränder 26 des intakten Knorpelbereichs 16 begrenzt wird. Die Knorpelränder 26 sind im wesentlichen glatt und entstehen durch Entfernen degenerativen Knorpels vor dem Einsetzen des Knorpelersatzimplantats 10.

In Figur 1 ist das Ersatzimplantat nach Einwachsen, das heißt nach mindestens teilweiser Resorption des Implantats dargestellt. Der Zellträger bildet infolge der Kontraktion eine vom Knochen 18 wegweisende gewölbte Zellträgerfläche 30. Der Zellträger 12 zieht sich insgesamt zusammen, so daß ein den Zellträger 12 umgebender Kontraktionsspalt 28 ausgebildet wird, der sich zwischen

- 19 -

den Knorpelrändern 26 und der in Richtung auf diese weisenden Zellträgerfläche 30 des Zellträgers 12 ausgebildet. Eine solche persistierende Spaltbildung im Übergangsbereich zwischen intaktem Knorpelbereich 16 und Knorpelersatzimplantat 10 bildet als biomechanische Schwachstelle häufig den Ausgangspunkt weiterer Knorpeldegenerationen.

In den nachfolgenden Figuren werden der Einfachheit halber identische Bezugszeichen zur Beschreibung des Knorpeldefekts verwendet.

In Figur 2 ist ein erfindungsgemäßes Knorpelersatzimplantat dargestellt und insgesamt mit dem Bezugszeichen 40 versehen. Es ist vor der Implantation im wesentlichen scheibenförmig ausgebildet und weist eine äußere Kontur auf, welche an den Knorpeldefekt 14 angepaßt ist, um die Lücke 24 im Knorpelbereich 16 möglichst vollständig auszufüllen.

Das Knorpelersatzimplantat 40 ist insgesamt zweiphasig aufgebaut, das heißt, es umfaßt eine Trägerschicht 42 und eine flächig mit dieser verbundene Zellträgerschicht 44. Die Trägerschicht 42 ist dünner als die Zellträgerschicht 44 und weist typischerweise eine Dicke von 0,01 mm bis 0,8 mm auf, die Zellträgerschicht eine Dicke im Bereich von 0,3 bis 3,5 mm. Schichtdicken der Trägerschicht 42 und der Zellträgerschicht 44 werden typischerweise in Abhängigkeit der Tiefe des Knorpeldefekts 14 gewählt.

Sowohl die Trägerschicht 42 als auch die Zellträgerschicht 44 sind jeweils aus einem körperverträglichen resorbierbaren Material gefertigt. Die mechanische Stabilität der Trägerschicht 42 ist größer als die der Zellträgerschicht 44, ebenso ist die Resorptionszeit der Trägerschicht 42 größer als die der Zellträ-

- 20 -

gerschicht 44. Die Trägerschicht 42 weist zudem eine dichtere Struktur auf als die Zellträgerschicht 44. Letztere ist schwammartig ausgebildet und weist eine Porenweite von 30 bis 500 μm auf. Die Trägerschicht 42 dagegen weist Porenweiten von maximal 20 μm auf.

Die makroskopische Struktur der Zellträgerschicht 44 wird definiert durch eine Vielzahl von quader- oder würfelförmigen Zellträgerelementen in Form von Parzellen 46, welche gebildet werden durch Einschneiden der Zellträgerschicht in Richtung auf die Trägerschicht 42 hin. Die Parzellen 46 werden somit durch Schnittspalte 48 voneinander getrennt und sind nur über die Trägerschicht 42 miteinander verbunden. Beispielsweise können die einzelnen Parzellen 46 durch Kleben mit der Trägerschicht 42 verbunden sein.

In Figur 3 ist das in den Knorpeldefekt 14 eingesetzte Knorpelersatzimplantat 40 im Längsschnitt dargestellt. Es füllt die Lücke 24 praktisch vollständig aus. Eine von der Trägerschicht 42 weg weisende Knochenanlagefläche 54 der Zellträgerschicht 44 liegt im wesentlichen direkt an der Oberfläche 20 des Knochens 18 an.

Nach Einsetzen der Resorption der Zellträgerschicht 44 kontrahieren die einzelnen Parzellen 46, wodurch sich die Schnittspalte 48 zu Kontraktionsspalten 50 vergrößern. Durch die feste Verbindung der Zellträgerschicht 44 mit der Trägerschicht 42 und durch Anwachsen der Parzellen 46 an die Oberfläche 20 des Knochens 20 nehmen die Parzellen 46 eine kühlturnartige Form an. Durch die größere mechanische Stabilität der Trägerschicht 42 behält diese jedoch ihre ursprüngliche Form wesentlich länger bei als die Zellträgerschicht 44, so daß die Zellträgeroberfläche 52, welche im Bereich des Knorpeldefekts 14 die

- 21 -

Knorpeloberfläche 32 des Knorpelbereichs 16 vervollständigt, unverändert in ihrer implantierten Position bleibt. Die Knorpeloberfläche 32, welche eine Gelenkoberfläche des Knochens 18 bildet, bleibt somit auch nach Einsetzen der Resorption der Zellträgerschicht 44 intakt, anders als dies bei aus dem Stand der Technik bekannten Implantaten der Fall und in Figur 1 dargestellt ist. Kontraktionsspalte zwischen Parzellen 46 im Randbereich des Knorpelersatzimplantats 40 und aufgrund von entsprechender Bearbeitung glatter Knorpelrändern 26 des intakten Knorpelbereichs 16 entstehen zwar auch, sind jedoch so klein, daß sie keinen Angriffspunkt und somit keine biomechanische Schwachstelle ausbilden.

War die Zellträgerschicht 44 vor Implantation mit Zellen, beispielsweise aus körpereigenen Zellen gezüchteten und vermehrten Chondrocyten beimpft, so können diese eine neue Knorpelschicht aufbauen, die nach vollständiger Resorption der Zellträgerschicht 44 und der Trägerschicht 42 die Lücke vollständig ausfüllt.

In Figur 5 ist ein zweites, insgesamt mit dem Bezugszeichen 40' versehenes Knorpelersatzimplantat dargestellt. Es ähnelt in seinem grundsätzlichen Aufbau dem Knorpelersatzimplantat 40, so daß identische, mit einem " ' " versehene Bezugszeichen verwendet werden. Es umfaßt eine Trägerschicht 42', welche flächig an einer Zellträgerschicht 44' anliegt und mit dieser verbunden ist. Anders als die Zellträgerschicht 44 ist die Zellträgerschicht 44' nicht in einzelne Parzellen 46 unterteilt, sondern verbleibt einstückig. Denkbar wäre es jedoch auch, die Zellträgerschicht 44' mit Schnittspalten 48 zu versehen, so daß einzelne Parzellen 46 ausgebildet werden.

- 22 -

Zur Fixierung des Knorpelersatzimplantats 40' wird eine Knochenanlagefläche 54' der Zellträgerschicht 44' mit der Oberfläche 20 des Knochens 20 verklebt. Alternativ wird nur eine am gesunden Knorpelrand 26 anliegende Ringfläche des Trägers 42 mit dem Knorpelrand 26 verklebt. Alternativ oder zusätzlich können Haltepins 70 vorgesehen sein, die einen an der Trägeroberfläche 52' anliegenden Kopf 72 aufweisen, das gesamte Knorpelersatzimplantat 40' durchsetzen und im Knochen 18 verankert werden.

Alternativ oder zusätzlich kann das Knorpelersatzimplantat 40' im Bereich der Knorpelränder 26 mit dem intakten Knorpelbereich 16 vernäht werden. Hierzu werden resorbierbare Fäden 74 eingesetzt und das Knorpelersatzimplantat 40' durch entsprechende Ausbildung von Knoten 76 an der Knorpeloberfläche 32 und der Trägeroberfläche 52' fixiert. Sowohl die verwendeten Haltepins 70 als auch der verwendete Klebstoff sind vorzugsweise aus einem körperverträglichen resorbierbaren Material.

Die Haltepins 70 sowie das beschriebene Nahtmaterial und der Klebstoff können auch in Verbindung mit dem Knorpelersatzimplantat 40 verwendet werden.

Patentansprüche

1. Knorpelersatzimplantat (40) zur biologischen Regeneration eines geschädigten Knorpelbereichs (14) eines Gelenkknorpels (16) eines menschlichen Körpers, umfassend einen eine Defektanlagefläche (54) zur Anlage an den geschädigten Knorpelbereich (14) aufweisenden Zellträger (44), welcher derart ausgebildet und aufgebaut ist, daß er mit menschlichen Zellen besiedelt werden kann, dadurch gekennzeichnet, daß der Zellträger (44) mit einer von der Defektanlagefläche (54) wegweisenden Zellträgerfläche flächig an einem Träger (42) anliegt und mit dem Träger (42) verbunden ist.
2. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat (40) aus mindestens einem körperverträglichen Material hergestellt ist.
3. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine körperverträgliche Material resorbierbar ist.
4. Implantat nach einem der Ansprüche 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Zellträger (44) und der Träger (42) aus unterschiedlichen körperverträglichen Materialien hergestellt sind.

- 24 -

5. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Zellträger (44) und der Träger (42) unterschiedlich lange Resorptionszeiten aufweisen.
6. Implantat nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Resorptionszeit des Trägers (42) länger ist als die Resorptionszeit des Zellträgers (44).
7. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Zellträger (44) und der Träger (42) unterschiedliche Resorptionskinetiken aufweisen.
8. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger (42) derart ausgebildet und aufgebaut ist, daß er mit menschlichen Zellen besiedelt werden kann.
9. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Zellträger (44) mindestens zwei unterschiedliche Zellträgerschichten umfaßt.
10. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Zellträger (44) mit menschlichen Zellen beimpft ist.
11. Implantat nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die menschlichen Zellen aus körpereigenen Zellen gezüchtet und vermehrte Chondrocyten sind.

- 25 -

12. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Zellträger (44) und der Träger (42) eine unterschiedliche mechanische Stabilität aufweisen.
13. Implantat nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger (42) eine höhere mechanische Stabilität als der Zellträger (44) aufweist.
14. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Zellträger (44) und der Träger (42) unterschiedliche Elastizitätsmodule aufweisen.
15. Implantat nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Elastizitätsmodul des Trägers (42) größer ist als der Elastizitätsmodul des Zellträgers (44).
16. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger (42) eine dichtere Struktur als der Zellträger (44) aufweist.
17. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Zellträger (44) unlösbar mit dem Träger (42) verbunden ist.
18. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Zellträger (44) eine schwammartige Struktur aufweist.

- 26 -

19. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Zellträger (44) eine Zellträgerschichtdicke in einem Bereich von 0,3 bis 3,5 mm aufweist.
20. Implantat nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß der Zellträger (44) eine Zellträgerschichtdicke in einem Bereich von 1,0 mm bis 3,5 mm aufweist.
21. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger (42) eine Trägerschichtdicke in einem Bereich von 0,01 mm bis 0,8 mm aufweist.
22. Implantat nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger (42) eine Trägerschichtdicke in einem Bereich von 0,2 mm bis 0,4 mm aufweist.
23. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Zellträger (44) aus einem Material hergestellt ist, welches eine Porenweite in einem Bereich von 30 μm bis 500 μm aufweist.
24. Implantat nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß der Zellträger (44) aus einem Material hergestellt ist, welches eine Porenweite im Bereich von 80 μm bis 150 μm aufweist.
25. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger (42) aus einem porösen Material hergestellt ist, welches eine Porenweite von maximal 20 μm aufweist.

- 27 -

26. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Zellträger (44) mindestens zwei voneinander unabhängige Zellträgerelemente (46) umfaßt und daß jedes der mindestens zwei Zellträgerelemente (46) mit dem Träger (42) verbunden ist.
27. Implantat nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß die mindestens zwei Zellträgerelemente (46) Zellträgerelementflächen aufweisen, und daß Zellträgerelementflächen benachbarter Zellträgerelemente (46) lose aneinander angrenzen.
28. Implantat nach einem der Ansprüche 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, daß die mindestens zwei Zellträgerelemente (46) durch mindestens einen Schnittspalt (48) getrennt sind, welcher durch Einschneiden eines einstückigen Zellträgers (44) hergestellt ist.
29. Implantat nach einem der Ansprüche 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, daß die mindestens zwei Zellträgerelemente (46) durch mindestens eine Spalte (48) getrennt sind und daß die mindestens eine Spalte (48) eine Breite in einem Bereich von 0,1 bis 0,8 mm aufweist.
30. Implantat nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß die mindestens eine Spalte (48) mit einem körperverträglichen, resorbierbaren Material aufgefüllt ist.
31. Implantat nach einem der Ansprüche 26 bis 30, dadurch gekennzeichnet, daß der mindestens eine Schnittspalt (48) oder die mindestens eine

- 28 -

Spalte eine Tiefe aufweisen, welche mindestens der halben Zellträger-
schichtdicke des Zellträgers (44) entspricht.

32. Implantat nach einem der Ansprüche 2 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine körperverträgliche Material ein kollagenes Vlies ist.
33. Implantat nach einem der Ansprüche 2 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine körperverträgliche Material ein synthetisches Polymer ist.
34. Implantat nach einem der Ansprüche 2 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine körperverträgliche Material Gelatine ist.
35. Implantat nach einem der Ansprüche 2 bis 34, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine körperverträgliche Material ein kollagenes Gel ist.
36. Implantat nach einem der Ansprüche 2 bis 35, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine körperverträgliche Material ein Chitinderivat ist.
37. Implantat nach einem der Ansprüche 2 bis 36, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine körperverträgliche Material ein Hyaluronsäure-derivat ist.

- 29 -

38. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungsmittel (70, 74) vorgesehen sind zum Verankern des Implantats (40) am defekten Knorpelbereich (14).
39. Implantat nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungsmittel resorbierbares Nahtmaterial (74) umfassen.
40. Implantat nach einem der Ansprüche 38 oder 39, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungsmittel mindestens einen resorbierbaren Befestigungsstift (70) umfassen.
41. Implantat nach einem der Ansprüche 38 bis 40, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungsmittel einen körperverträglichen und resorbierbaren Klebstoff umfassen.
42. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Defektanlagefläche (54) des Zellträgers (44) perforiert ist.
43. Verfahren zum Herstellen eines Knorpelersatzimplantats zur biologischen Regeneration eines geschädigten Gelenkknorpels eines menschlichen Körpers, wobei ein eine Defektanlagefläche zur Anlage an den geschädigten Knorpelbereich aufweisender Zellträger verwendet wird, welcher derart ausgebildet und aufgebaut ist, daß er mit menschlichen Zellen besiedelt werden kann, dadurch gekennzeichnet, daß der Zellträger mit einer von der Defektanlagefläche wegweisenden Zellträgerfläche flächig mit einem Träger verbunden wird.

44. Verfahren nach Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, daß zum Herstellen des Implantats mindestens ein körperverschlingliches Material verwendet wird.
45. Verfahren nach einem der Ansprüche 43 oder 44, dadurch gekennzeichnet, daß der Zellträger mit menschlichen Zellen beimpft wird.
46. Verfahren nach Anspruch 45, dadurch gekennzeichnet, daß als menschliche Zellen aus körpereigenen Zellen gezüchtete und vermehrte Chondrocyten verwendet werden.
47. Verfahren nach einem der Ansprüche 43 bis 46, dadurch gekennzeichnet, daß der Zellträger unlösbar mit dem Träger verbunden wird.
48. Verfahren nach einem der Ansprüche 43 bis 47, dadurch gekennzeichnet, daß zur Ausbildung des Zellträgers mindestens zwei voneinander unabhängige Zellträgererelemente verwendet werden und daß jedes der mindestens zwei Zellträgererelemente fest mit dem Träger verbunden wird.
49. Verfahren nach Anspruch 48, dadurch gekennzeichnet, daß die mindestens zwei Zellträgererelemente nicht direkt, sondern nur über den Träger miteinander verbunden werden.
50. Verfahren nach einem der Ansprüche 48 oder 49, dadurch gekennzeichnet, daß die mindestens zwei Zellträgererelemente durch mindestens einen Einschnitt in einen einstückigen Zellträger hergestellt werden, so daß die

mindestens zwei Trägerelemente durch mindestens einen Schnittspalt getrennt sind.

51. Verfahren nach einem der Ansprüche 48 bis 50, dadurch gekennzeichnet, daß die mindestens zwei Zellträgerelemente durch mindestens eine Spalte getrennt werden, welche mindestens eine Breite in einem Bereich von 0,1 bis 0,8 mm aufweist.
52. Verfahren nach Anspruch 51, dadurch gekennzeichnet, daß die mindestens eine Spalte mit einem körperverträglichen, resorbierbaren Material aufgefüllt wird.
53. Verfahren nach einem der Ansprüche 50 bis 52, dadurch gekennzeichnet, daß der Zellträger zur Herstellung des mindestens einen Schnittspalts oder der mindestens einen Spalte mindestens bis zur Hälfte der Schichtdicke des Zellträgers eingeschnitten wird.
54. Verfahren zur Behandlung eines traumatischen oder entzündlich degenerierten Knorpeldefekts an einem Knorpel eines menschlichen Körpers, dadurch gekennzeichnet, daß in den Knorpeldefekt ein Knorpelersatzimplantat nach einem der Ansprüche 1 bis 42 eingesetzt wird.
55. Verfahren nach Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, daß das Knorpelersatzimplantat mit resorbierbarem Nahtmaterial an dem Knorpeldefekt verankert wird.

- 32 -

56. Verfahren nach einem der Ansprüche 54 oder 55, dadurch gekennzeichnet, daß das Knorpelersatzimplantat durch Festlegen mit mindestens einem resorbierbaren Befestigungspin an dem Knorpeldefekt verankert wird.
57. Verfahren nach einem der Ansprüche 54 bis 56, dadurch gekennzeichnet, daß das Knorpelersatzimplantat durch Einkleben mit einem körperverträglichen und resorbierbaren Klebstoff an dem Knorpeldefekt verankert wird.
58. Verfahren nach einem der Ansprüche 54 bis 57, dadurch gekennzeichnet, daß der Knorpeldefekt ein Knorpeldefekt im Knie, in der Bandscheibe oder in einem anderen Gelenk des menschlichen Körpers ist.
59. Verfahren nach einem der Ansprüche 54 bis 58, dadurch gekennzeichnet, daß das Knorpelersatzimplantat ohne vorherige Besiedelung des Zellträgers oder des Trägers mit Zellen implantiert wird, um ein Einbluten von Stammzellen aus dem Knochenmark in das Knorpelersatzimplantat zu ermöglichen.
60. Verfahren nach Anspruch 59, dadurch gekennzeichnet, daß vor dem Einsetzen des Knorpelersatzimplantats eine subkontrale Platte am Knochen perforiert wird.

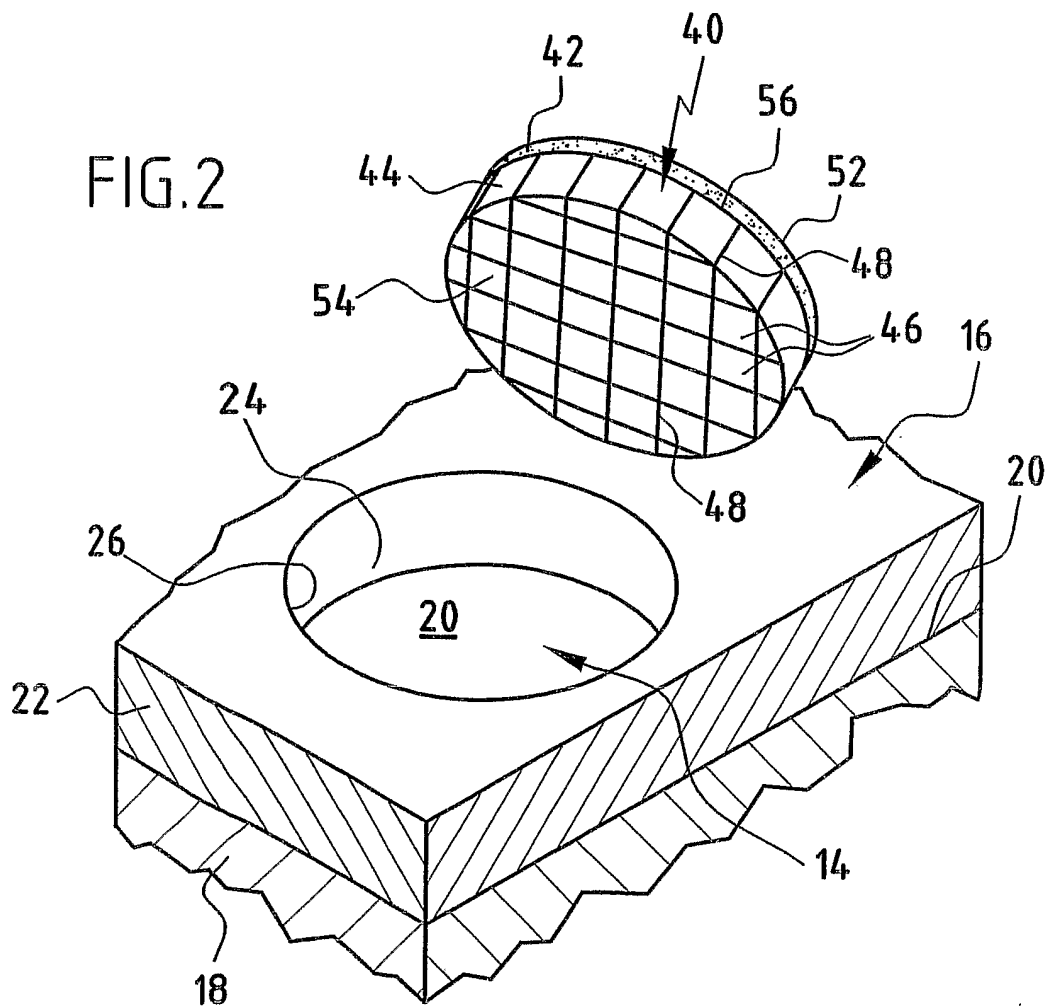
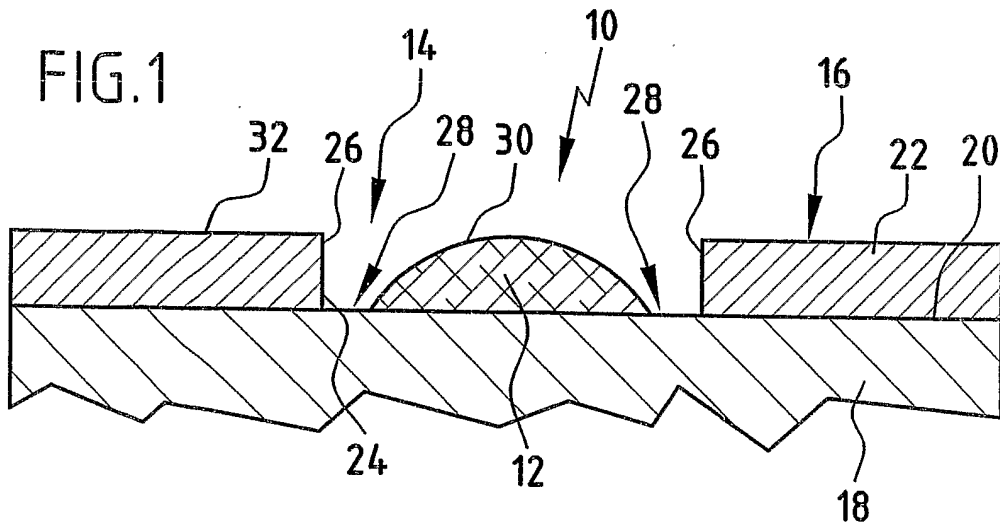


FIG. 3

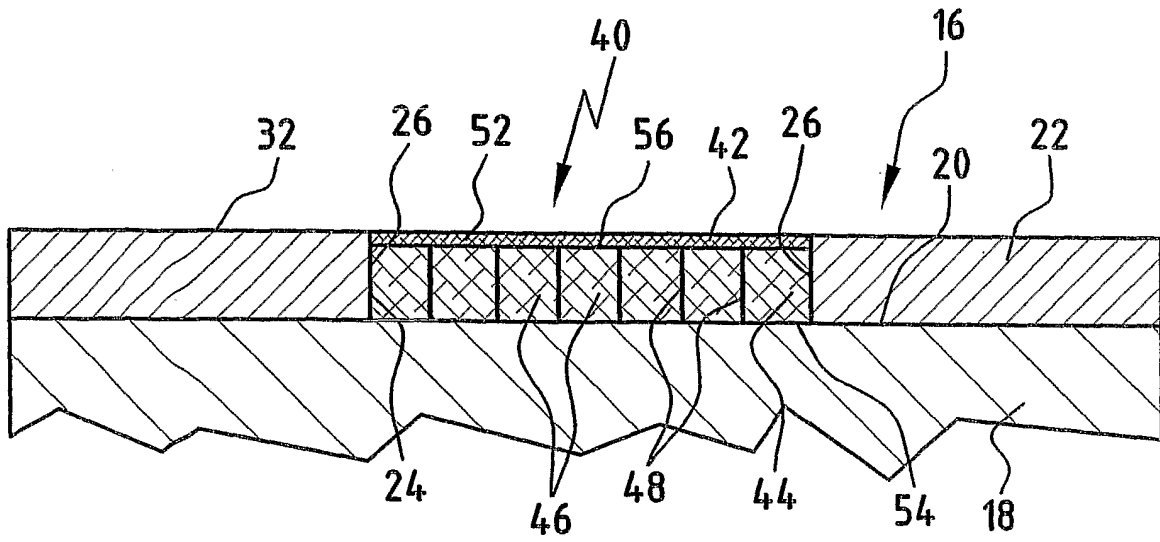
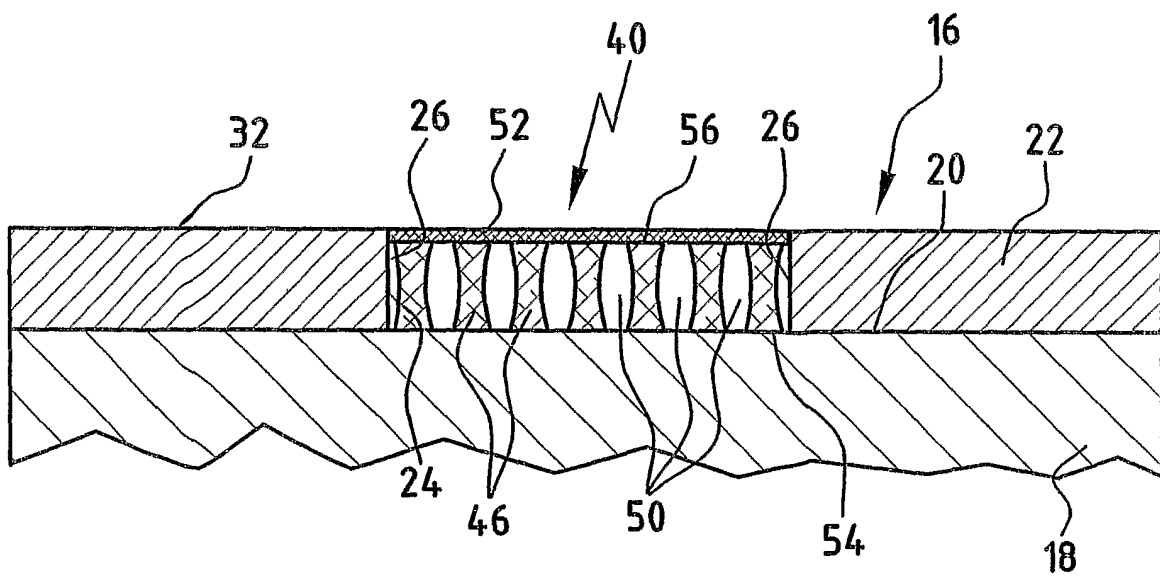


FIG. 4



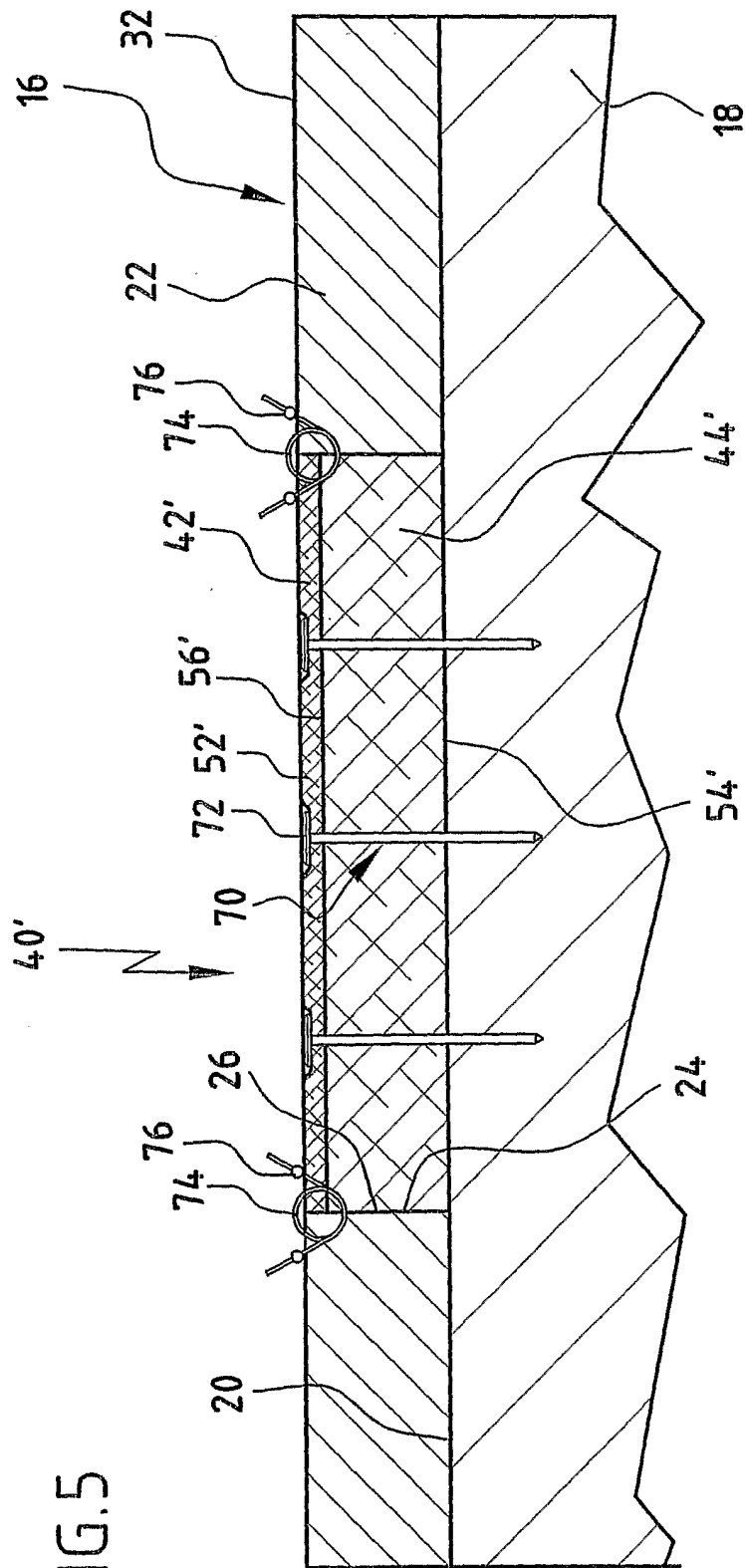


FIG.5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/011240

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C12N5/08 A61L27/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C12N A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 080 194 A (FRENKEL SALLY ET AL) 27 June 2000 (2000-06-27) the whole document	1-8, 10-25, 32, 38-41, 43-47, 54-59
X	CHERUBINO P ET AL: "Autologous chondrocyte implantation using a bilayer collagen membrane: a preliminary report." JOURNAL OF ORTHOPAEDIC SURGERY (HONG KONG) JUN 2003, vol. 11, no. 1, June 2003 (2003-06), pages 10-15, XP002310328 ISSN: 1022-5536 the whole document -/--	1-8, 10-25, 32, 38-41, 43-47, 54-58

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

- ° Special categories of cited documents :
- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 - *E* earlier document but published on or after the international filing date
 - *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 - *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 - *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
 - *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 - *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 - *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
 - *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 13 December 2004	Date of mailing of the international search report 13/01/2005
---	--

Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Bayer, A
--	------------------------------------

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/011240

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>& Retrieved from the Internet: URL:http://www.verigen.de/index.php_lang=d e&pg=0&pug=0&hs=1&hus=0></p> <p>-----</p> <p>EP 1 273 312 A (NAT INST OF ADVANCED IND SCIEN) 8 January 2003 (2003-01-08)</p> <p>page 2, paragraph 7 - page 3, paragraph 9 figure 1b page 3, paragraph 15 - page 4, paragraph 24 page 5, paragraph 41 claims 1-8</p>	<p>1-8, 10-25, 32,33, 43-47, 54,58</p>
X	<p>-----</p> <p>CUI Y L ET AL: "Biomimetic surface modification of poly(l-lactic acid) with chitosan and its effects on articular chondrocytes in vitro" BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 24, no. 21, September 2003 (2003-09), pages 3859-3868, XP004431167 ISSN: 0142-9612 the whole document</p>	<p>1-8, 10-25, 33,36, 43-47, 54,58</p>
X	<p>-----</p> <p>MA ZUWEI ET AL: "Immobilization of natural macromolecules on poly-L-lactic acid membrane surface in order to improve its cytocompatibility." JOURNAL OF BIOMEDICAL MATERIALS RESEARCH. 2002, vol. 63, no. 6, 2002, pages 838-847, XP002310329 ISSN: 0021-9304 page 838, right-hand column, paragraph 3 - page 839, left-hand column, paragraph 1 page 842, right-hand column, paragraph 4 - page 845, right-hand column, paragraph 2 figure 1</p>	<p>1-8, 10-25, 32-36, 43-47, 54,58</p>
A	<p>-----</p> <p>SFA-ARTHROSKOPIE AKTUELL, vol. 16, 2 October 2003 (2003-10-02), pages 4-14, XP009041180 the whole document</p> <p>-----</p>	<p>1-60</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
EP2004/011240

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 54-60 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 - No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/011240

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6080194	A	27-06-2000	AU 693323 B2	25-06-1998
			AU 4918996 A	27-08-1996
			CA 2212632 A1	15-08-1996
			DE 69629666 D1	02-10-2003
			DE 69629666 T2	24-06-2004
			EP 0808142 A1	26-11-1997
			JP 10513386 T	22-12-1998
			WO 9624310 A1	15-08-1996
<hr/>				
EP 1273312	A	08-01-2003	JP 2003010309 A	14-01-2003
			EP 1273312 A2	08-01-2003
			US 2003012805 A1	16-01-2003
<hr/>				

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/011240

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C12N5/08 A61L27/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C12N A61L		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 6 080 194 A (FRENKEL SALLY ET AL) 27. Juni 2000 (2000-06-27) das ganze Dokument	1-8, 10-25, 32, 38-41, 43-47, 54-59
X	CHERUBINO P ET AL: "Autologous chondrocyte implantation using a bilayer collagen membrane: a preliminary report." JOURNAL OF ORTHOPAEDIC SURGERY (HONG KONG) JUN 2003, Bd. 11, Nr. 1, Juni 2003 (2003-06), Seiten 10-15, XP002310328 ISSN: 1022-5536 das ganze Dokument	1-8, 10-25, 32, 38-41, 43-47, 54-58
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 13. Dezember 2004		Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts 13/01/2005
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Bayer, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>& Gefunden im Internet: URL: http://www.verigen.de/index.php_lang=de&pg=0&pug=0&hs=1&hus=0</p> <p>-----</p> <p>EP 1 273 312 A (NAT INST OF ADVANCED IND SCIEN) 8. Januar 2003 (2003-01-08)</p> <p>Seite 2, Absatz 7 - Seite 3, Absatz 9 Abbildung 1b Seite 3, Absatz 15 - Seite 4, Absatz 24 Seite 5, Absatz 41 Ansprüche 1-8</p>	1-8, 10-25, 32,33, 43-47, 54,58
X	<p>-----</p> <p>CUI Y L ET AL: "Biomimetic surface modification of poly(l-lactic acid) with chitosan and its effects on articular chondrocytes in vitro" BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, Bd. 24, Nr. 21, September 2003 (2003-09), Seiten 3859-3868, XP004431167 ISSN: 0142-9612 das ganze Dokument</p>	1-8, 10-25, 33,36, 43-47, 54,58
X	<p>-----</p> <p>MA ZUWEI ET AL: "Immobilization of natural macromolecules on poly-L-lactic acid membrane surface in order to improve its cytocompatibility." JOURNAL OF BIOMEDICAL MATERIALS RESEARCH. 2002, Bd. 63, Nr. 6, 2002, Seiten 838-847, XP002310329 ISSN: 0021-9304 Seite 838, rechte Spalte, Absatz 3 - Seite 839, linke Spalte, Absatz 1 Seite 842, rechte Spalte, Absatz 4 - Seite 845, rechte Spalte, Absatz 2 Abbildung 1</p>	1-8, 10-25, 32-36, 43-47, 54,58
A	<p>-----</p> <p>SFA-ARTHROSKOPIE AKTUELL, Bd. 16, 2. Oktober 2003 (2003-10-02), Seiten 4-14, XP009041180 das ganze Dokument</p>	1-60

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl die Ansprüche 54-60 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/011240

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6080194	A	27-06-2000	AU 693323 B2	25-06-1998
			AU 4918996 A	27-08-1996
			CA 2212632 A1	15-08-1996
			DE 69629666 D1	02-10-2003
			DE 69629666 T2	24-06-2004
			EP 0808142 A1	26-11-1997
			JP 10513386 T	22-12-1998
			WO 9624310 A1	15-08-1996
EP 1273312	A	08-01-2003	JP 2003010309 A	14-01-2003
			EP 1273312 A2	08-01-2003
			US 2003012805 A1	16-01-2003